TEMA 4. LAS PROTEINAS.

1. Introducción.

El término proteína proviene del griego “proteios” que significa “primero”. Esto alude a la importancia de estas biomoléculas que son esenciales para los seres vivos pues por una parte participan en todas y cada una de las funciones y procesos que estos realizan y por otra constituyen alrededor del 50 % de la materia viva. Podemos afirmar que la vida, tal y como la conocemos, no es posible sin proteínas.

Están formadas por C, H, O, y N; en menor proporción S y P y a veces otros elementos como Fe, Cu, etc. Son polímeros formados por la unión de unidades más sencillas llamadas aminoácidos.

Los enzimas son la clase más numerosa y especializada de proteínas. Están dotados de actividad catalítica y aceleran la interminable serie de reacciones que constituyen el metabolismo celular.

1. Los aminoácidos.

Son los monómeros que constituyen las proteínas. Se conocen unos 200 pero sólo 20 forman parte de las proteínas. Estos se denominan aminoácidos proteicos y son los mismos en todos los seres vivos. Su abreviatura es aa.

Son moléculas pequeñas con peso molecular comprendido entre 75 y 200 que presentan un grupo amino, un grupo carboxilo, un átomo de hidrógeno y una cadena lateral más o menos compleja, unidos a un mismo carbono. Dicho carbono es asimétrico y se denomina carbono α por ello los aminoácidos proteicos se designan como α-aa. Fórmula general.

* 1. Propiedades.

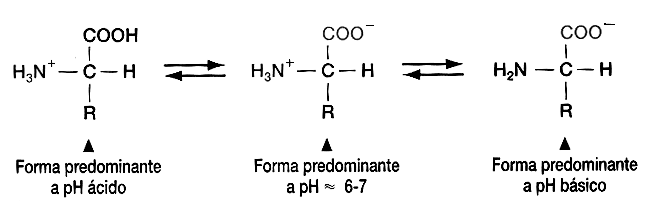
Son solubles en agua, cristalizables e incoloros. Su punto de fusión es superior a 200 º C por lo que son sólidos y presentan estereoisomería, actividad óptica y comportamiento anfótero.

* Estereoisomería. Todos a excepción de la glicina presentan un carbono asimétrico. Esto permite diferenciar dos estereoisómeros según la conformación espacial de la molécula. Si tienen el grupo amino a la derecha son D-aa y si este se sitúa a la izquierda son L-aa. Los aa proteicos son todos L-aa. Los estereoisómeros son imágenes especulares o enantiómeros.

Fórmulas.

* Actividad óptica. El carbono asimétrico permite desviar un rayo de luz polarizada al pasar este por una disolución del aa. Si lo desvían hacia la derecha serán dextrógiros o (+) y si lo hacen hacia la izquierda levógiros o (-). Esta característica es independiente de la configuración D o L.
* Comportamiento anfótero. Los aas son sustancias anfóteras porque en disolución acuosa se comportan como ácidos o como bases dependiendo del pH de la disolución. Esto se debe a la presencia simultánea del grupo carboxilo y del grupo amino.
  + Medio neutro. Los aas están ionizados formando iones dipolares. El carboxilo pierde un protón y se carga negativamente. El amino lo gana y queda con una carga positiva. Fórmula.
  + Medio ácido. Hay muchos protones H+ y pH es bajo. El carboxilo capta un protón, el aa se comporta pues como una base y queda con una carga positiva. Fórmula.
  + Medio básico. Hay pocos protones H+ y el pH es alto. El amino libera un protón, el aa se comporta como un ácido y queda con una carga negativa. Fórmula.

El pH al que un aa queda neutro se denomina punto isoeléctrico. El carácter anfótero de los aas les permite actuar como sistemas tampón evitando que se produzcan en los organismos peligrosas variaciones de pH.



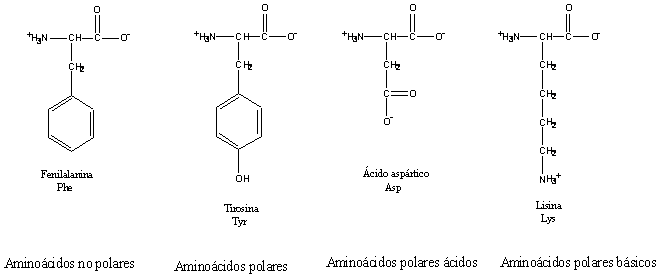
Act. Pag 61.

* 1. Clasificación.

Según la naturaleza de sus cadenas laterales se dividen en cuatro grupos: Pag 58 y 59.

* Neutros apolares. Poseen una cadena lateral hidrocarbonada de carácter hidrófobo lo cual disminuye su solubilidad. A pH = 7 su carga neta es 0. Estos son: alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, metionina y prolina.
* Neutros polares. La cadena lateral es hidrófila, con grupos polares como – OH, -NH2 o –HS, que les permiten formar puentes de hidrógeno con las moléculas de agua. A pH = 7 su carga es 0. Estos son: serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina y glicina. Este grupo es
* fundamental para establecer puentes de hidrógeno en la estructura proteica, además los radicales de la cisteína pueden formar puentes disulfuro ( \_S-S\_ ).
* Ácidos. La cadena lateral lleva un grupo carboxilo ionizado por lo que su carga a pH neutro es negativa. Son el ácido glutámico y el ácido aspártico.
* Básicos. El radical contiene un grupo amino ionizado por lo que su carga neta a pH 7 es positiva. Son la lisina, la arginina y la histidina.

Algunos aas no pueden ser sintetizados por el ser humano y han de ser ingeridos con el alimento. Estos se denominan aas esenciales.



1. El enlace peptídico.

Es el enlace que une los aas para formar las proteínas. Se forma entre el grupo carboxilo de un aa y grupo amino del siguiente liberándose una molécula de agua. Es un enlace covalente de tipo amida.

Estos enlaces se rompen por hidrólisis y los péptidos y proteínas se desdoblan en los aas que los componen. La hidrólisis se realiza por métodos químicos (álcalis, ácidos, etc.) o mediante enzimas proteolíticos (proteasas).

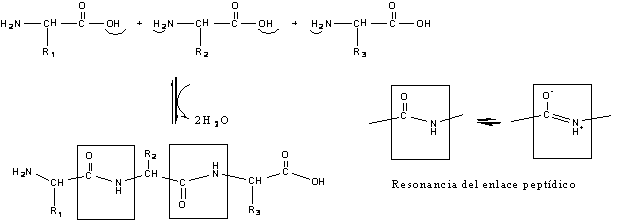
Ejercicio. Formación del tripéptido Ala-Gly-Ser.

Un péptido está formado por un número de aas que oscila entre 2 y 10. Las proteínas contienen más de 10 y pueden estar formadas por cientos de aas, a veces más de mil, por lo que su peso molecular es muy elevado, entre 5.000 más de un millón.

El enlace peptídico tiene carácter parcial de doble enlace, esto hace que sea rígido e impide que los átomos que lo forman puedan rotar. Por ello el C del carboxilo, el N del amino y O e H que están unidos a ellos permanecen en un mismo plano. Esta propiedad se denomina resonancia y se debe a que una pareja de electrones se desplaza constantemente del grupo carbonilo a tal enlace.

Los enlaces del Cα si pueden girar generando en el péptido una disposición en zig-zag. Por otra parte el O del carbonilo y el H del amino se sitúan siempre en lados opuestos del enlace.

La cadena de aas presenta un esqueleto formado por enlaces peptídicos y Cα de los cuales parten los distintos radicales. La cadena no está ramificada pero si orientada pues sus extremos no son iguales. En uno encontramos un grupo α-amino libre, que señala el inicio del péptido, y en otro un α-carboxilo que indica el final.



Formación de un tripéptido

1. Las proteínas y su estructura.

Las proteínas adoptan una determinada configuración espacial de la que depende su función. En tal conformación se diferencian cuatro niveles estructurales: estructura primaria, estructura secundaria, estructura terciaria y estructura cuaternaria.

* 1. La estructura primaria.

Es la secuencia lineal de aas que forma la proteína. Nos indica el número y tipos de aas que la componen y el orden en que estos se disponen. Esta estructura viene determinada genéticamente pues está definida en los genes y de ella dependen los demás niveles estructurales.

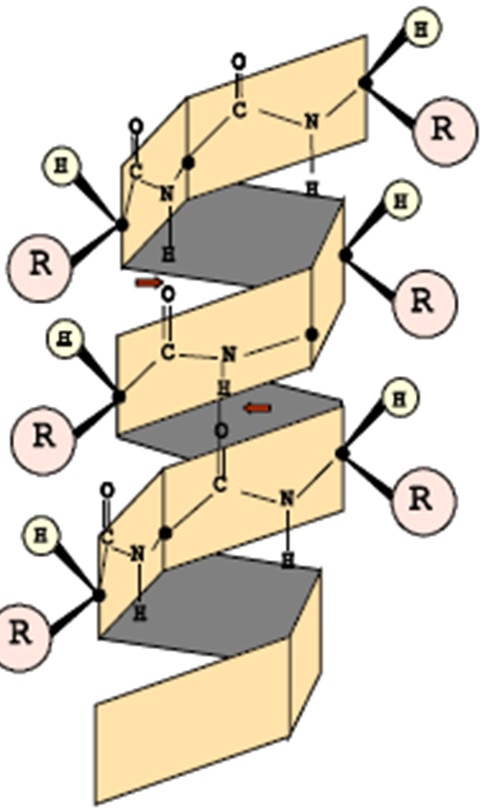
Podemos afirmar que no tiene entidad real pues a medida que la proteína se sintetiza se va replegando adoptando estructuras superiores.

* 1. La estructura secundaria.

Es la disposición que adopta en el espacio la cadena de aas. Se debe a la capacidad de rotación de los enlaces de los Cα y a la formación de puentes de H. Distinguiremos tres estructuras secundarias: α-hélice, β-lámina plegada y hélice de colágeno.

* La α-hélice. Se produce al enrollarse helicoidalmente la cadena polipeptídica sobre sí misma en sentido dextrógiro. Los giros se producen en los Cα y en cada vuelta de hélice entran 3,6 aas. Las cadenas laterales se sitúan hacia el exterior de la hélice y ésta se mantiene debido a la formación de puentes de hidrógeno intracatenarios. Estos enlaces se establecen entre grupos N-H y C=O de enlaces peptídicos separados por cuatro aas en la secuencia lineal y que debido al enrollamiento se encuentran enfrentados.

La estructura α-hélice es característica de las proteínas fibrosas pero también aparece en las proteínas globulares.



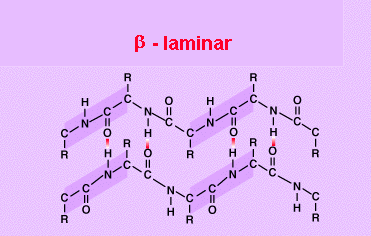
Las α-queratinas que forman pelos, lana, cuernos y uñas presentan estructura en α-hélice.

En la queratina del pelo y de la lana se forma una estructura supersecundaria (fibrillas) por el enrollamiento de varias cadenas α-hélices, que discurren de forma paralela y se unen por puentes disulfuro.

Estas proteínas se estiran al someterlas a temperaturas relativamente altas porque se rompen los enlaces de hidrógeno (alisamiento del pelo).

* La lámina β o lámina plegada. Se produce cuando varios fragmentos polipeptídicos, de la misma o diferentes cadenas, se disponen paralelos (con igual sentido) o antiparalelos (con sentidos contrarios) en zig-zag. La estructura se mantiene al crearse puentes de hidrógeno entre grupos N-H y C=O de enlaces peptídicos que quedan enfrentados. Las cadenas laterales se disponen alternativamente a uno y otro lado de la lámina.

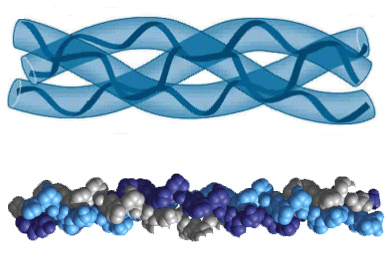
Esta estructura aparece en las β-queratinas que forman la seda, las fibras de arácnidos o las garras y picos de reptiles y aves, y en numerosos tramos de muchas proteínas globulares.



* La triple hélice de colágeno.

El colágeno es una proteína muy abundante en los animales pues aparece en los tejidos conjuntivos, cartílagos, tendones, piel, paredes de vasos sanguíneos, etc. y presenta una estructura secundaria característica diferente a las anteriores.

Cada molécula de colágeno está formada por tres cadenas polipeptídicas cada una de las cuales presenta un cierto enrollamientoen hélice pero muy extendido. Estas tres cadenas, unidas por puentes de hidrógeno y arrolladas sobre sí mismas, forman una hélice muycompacta: la superhélice de colágeno de tres hebras.



Cada cadena es una hélice levógira que constituye la verdadera estructura secundaria y contiene unos 3 aas por vuelta. Tres de ellas se asocian mediante puentes de hidrógeno formando una superhélice dextrógira con estructura terciaria y cuaternaria.

Todas las proteínas poseen estructura secundaria aunque algunos fragmentos de la cadena polipeptídica pueden carecer de los plegamientos antes indicados.

* 1. La estructura terciaria.

Es la disposición que adopta en el espacio la estructura secundaria. Nos indica la configuración tridimensional de la proteína, la cual recibe el nombre de conformación. Existen dos tipos de conformaciones:

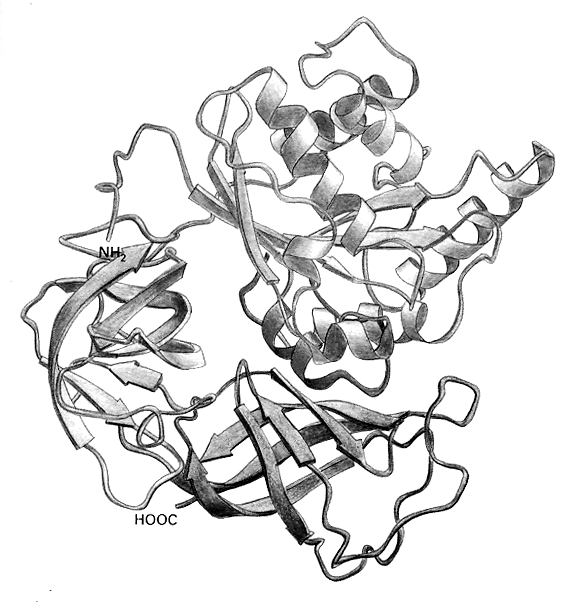
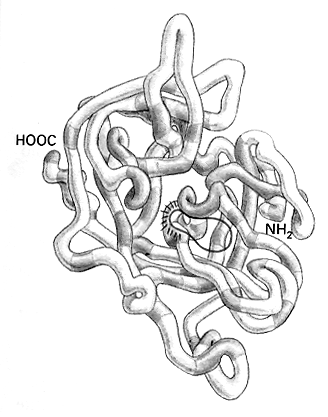
* Globular. La forma tridimensional es compacta y más o menos esférica. Estas proteínas son solubles y tienen funciones dinámicas. Un ejemplo es la mioglobina.
* Fibrosa. La estructura secundaria no se pliega y la proteína tiene forma alargada en cuya definición adquiere más importancia el nivel estructural anterior. Estas proteínas son insolubles y realizan funciones estructurales como ocurre en la fibroina o el colágeno.

La estructura terciaria se mantiene gracias a diferentes tipos de enlaces que se establecen entre los radicales de los aas. Estos enlaces son:

* 1. Interacciones electrostáticas. Entre las cargas de los aas ácidos y básicos.
  2. Puentes de hidrógeno. Entre cadenas laterales polares.
  3. Fuerzas de Van der Waals. Entre pequeñas cargas fluctuantes.
  4. Interacciones hidrofóbicas. Entre cadenas apolares que tienden a agruparse al ser rechazadas por el agua.
  5. Puentes disulfuro. Es el único enlace covalente y se forma entre radicales de cisteínas que quedan enfrentados.

Algunos autores consideran que las proteínas fibrosas no tienen estructura terciaria siendo esta algo exclusivo de las proteínas globulares que aparentemente parecen más complejas. En general todas ellas presentan las siguientes características:

* Poseen tramos de la cadena polipeptídica con estructura α-hélice, tramos en conformación β y tramos con arrollamiento muy abierto, al azar.
* El plegamiento es compacto; en su interior queda muy poco espacio disponible y suele ser de naturaleza hidrofóbica.
* Las cadenas laterales hidrófilas se proyectan hacia el exterior, donde pueden interaccionar con las moléculas de agua; los grupos hidrofóbicos se sitúan en el interior.
* Sus aas apolares permanecen en su interior y los polares se proyectan hacia la superficie, formando puentes de hidrógeno con las moléculas de agua de su entorno y aumentando así la solubilidad.



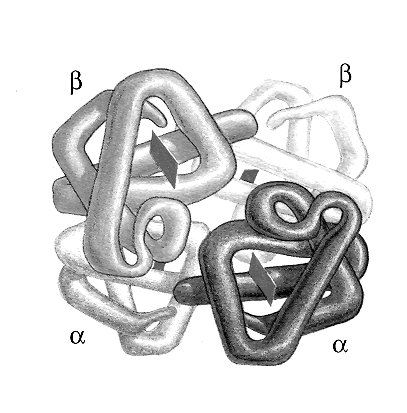
Estructura terciaria de la mioglobina en la que se observan zonas con α-hélice, lámina-β y plegamiento al azar.

* 1. Estructura cuaternaria.

Sólo se presenta en las proteínas que están formadas por varias subunidades o protómeros que pueden ser iguales o diferentes.

Las distintas subunidades se unan entre sí mediante enlaces similares a los que mantienen la estructura terciaria pero estos tienen lugar entre radicales laterales de aas pertenecientes a cadenas diferentes.

La primera estructura cuaternaria puesta de manifiesto fue la de la hemoglobina: dos cadenas α y dos cadenas β en disposición tetraédrica con un grupo hemo en el interior de la bolsa apolar de cada cadena.



Estructura cuaternaria de la hemoglobina

Para algunos autores el concepto de estructura cuaternaria puede aplicarse sólo a las proteínas globulares de dos o más cadenas polipeptídicas que presentan estructura terciaria y a las fibrosas que como el colágeno están formadas por la interacción de diferentes cadenas que solo presentan estructura secundaria. En tal caso el colágeno tendría estructura primaria, secundaria, cuaternaria pero no terciaria.

Desde mi punto de vista, y a partir de las consultas realizadas, lo más recomendable es considerar que tanto las proteínas fibrosas como las globulares poseen estructura terciaria.

1. Propiedades de las proteínas.

Dependen principalmente de la naturaleza de los aas que la forman. Las principales son:

Comportamiento químico. Al igual que los aas son sustancias anfóteras que pueden amortiguar las variaciones de pH.

Solubilidad. Tal como se ha comentado las globulares son solubles pero debido a su gran masa molecular forman dispersiones coloidales, en cambio las fibrosas son insolubles.

Especificidad. Esta propiedad puede entenderse de dos formas pues una proteína puede realizar una función exclusiva y/o ser característica de una especie. Existe por tanto una doble especificidad:

* De función. Cada proteína tiene una función concreta. Dicha función depende de la conformación espacial y a veces está relacionada con la unión a otras moléculas mediante interacciones muy específicas en zonas concretas que constituyen la superficie activa. Como ya sabemos la estructura tridimensional de una proteína depende de su secuencia de aas. A veces un cambio en dicha secuencia ocasiona una modificación en la estructura tridimensional, altera la superficie activa y la proteína pierde su funcionalidad. Esto ocurre en la *anemia falciforme*, una enfermedad producida por el cambio de un sólo aminoácido de la hemoglobina, que provoca la alteración de su estructura y de su función impidiendo el transporte adecuado de O2.
* De especie. Las proteínas de los seres vivos son características de cada especie y en algunos casos incluso varían de unos individuos a otros. Esta propiedad es la responsable de los rechazos en transfusiones y trasplantes pues al introducir una proteína de un organismo en otro esta actúa como una molécula extraña y el organismo que la recibe reacciona contra ella.

Algunas proteínas denominadas homólogas realizan igual función en distintas especies. Las diferencias entre las secuencias de tales proteínas son mayores cuanto más alejadas están dos especies en la escala filogenética por lo que la comparación se utiliza para establecer grados de parentesco evolutivo. No obstante, estas diferencias se producen en ciertas regiones de la proteína llamadas sectores variables de las que no depende directamente se función.

Ejemplo: La insulina consta de 51 aminoácidos en todos los mamíferos, que están distribuidos en dos cadenas, de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, unidas mediante dos enlaces disulfuro; de éstos 51 aminoácidos, la mayoría son los mismos en todas las especies, pero unos pocos (tres de la cadena corta) varían de unas a otras.

Desnaturalización. Es la pérdida de la estructura tridimensional de una proteína y por tanto de su actividad biológica cuando se somete a temperaturas relativamente elevadas, fuertes variaciones de pH, elevadas concentraciones salinas o presencia de determinadas sustancias químicas. Todos estos agentes provocan la rotura de las interacciones débiles que mantienen las estructuras secundaria, terciaria y cuaternaria, quedando la proteína desenrollada a modo de filamento más o menos lineal. Sólo se mantienen los enlace peptídicos que, al ser más fuertes, no se rompen.

Si las condiciones que han provocado la desnaturalización duran poco tiempo o son poco intensas, ésta es temporal y reversible y cuando cesan las condiciones adversas la proteína se pliega de nuevo adoptando su configuración original y recuperando su actividad biológica. Tal proceso se denomina renaturalización.

El hecho de que muchas proteínas se renaturalicen de forma espontánea y que vuelvan a adoptar la misma conformación y no otra, indica que esta estructura tridimensional es la forma más estable, es decir, la que posee menos energía libre.

Cuando las condiciones de desnaturalización han sido muy intensas o persistentes, los filamentos proteicos son incapaces de recuperar su forma original y permanecen de modo irreversible en estado fibroso, insoluble en agua y sin actividad biológica. Un ejemplo de desnaturalización irreversible es la coagulación de la albúmina del huevo por cocción, que pasa de tener una estructura globular y soluble en agua a adoptar forma fibrosa e insoluble.

Estos procesos son una contundente prueba de que la secuencia de aminoácidos determina la estructura tridimensional de la proteína y ésta la actividad biológica de la misma.

1. Clasificación.

Las proteínas pueden clasificarse teniendo en cuenta distintos criterios.

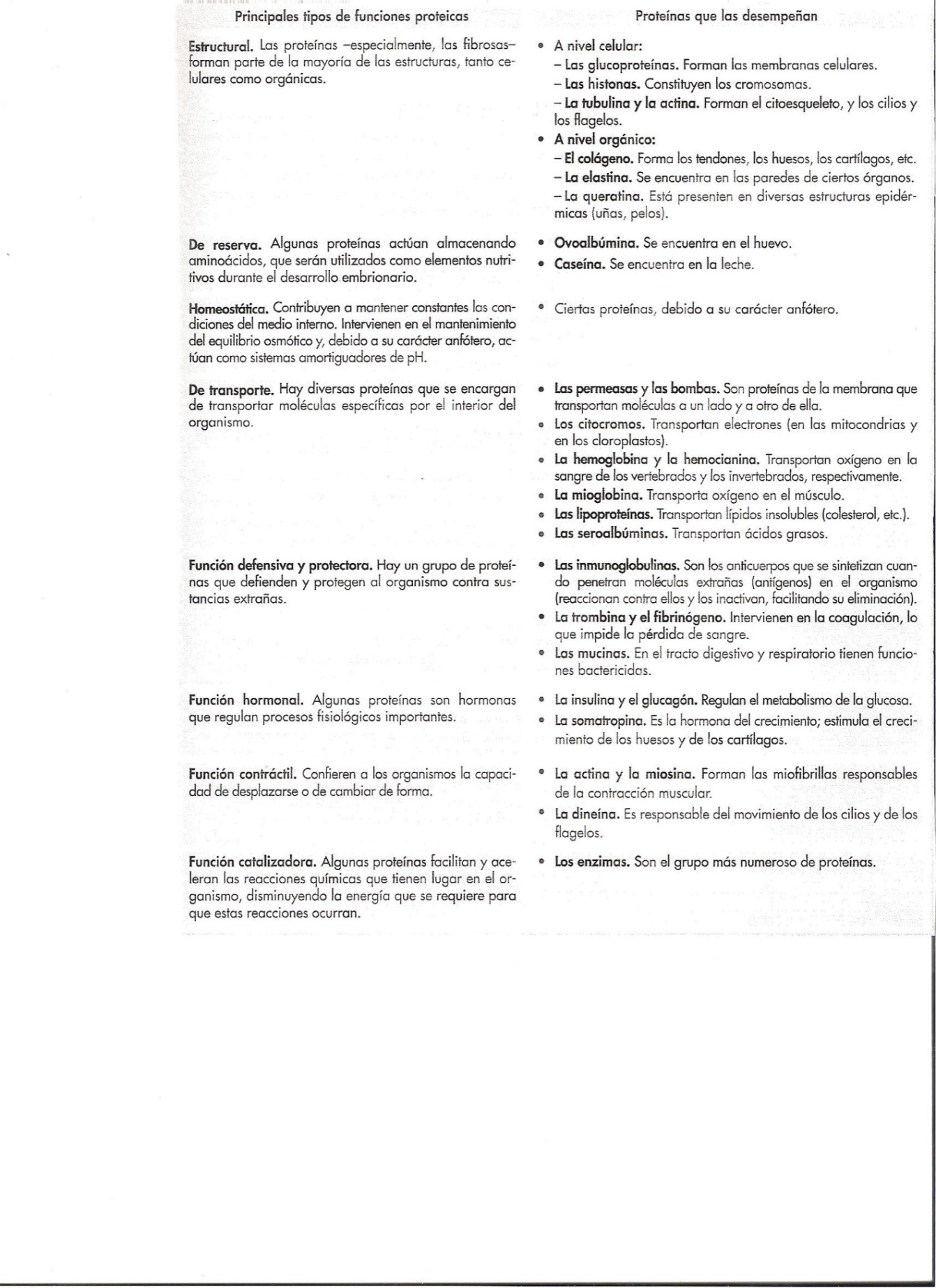
* Según el número de subunidades que las forman se distinguen:
  1. **Proteínas monoméricas**. Formadas por una sola unidad funcional. Ej: mioglobina, insulina, ribonucleasa, etc.
  2. **Proteínas oligoméricas.** Cuentan con varias subunidades. Ej: hemoglobina, colágeno, etc.
* Según la configuración espacial pueden distinguirse tres tipos:
  1. **Proteínas fibrosas**. Las cadenas polipeptícas más o menos extendidas y paralelas. Forman fibras o láminas. Constituyen materiales resistentes, insolubles en agua, por lo que suelen actuar como elementos estructurales. Ej: α-queratina, colágeno, elastina, etc.
  2. **Proteínas globulares**. Las cadenas polipeptídicas se pliegan originando formas esféricas más o menos compactas. En general, son solubles en agua y desempeñan funciones activas en las células. Ej: enzimas, hormonas, anticuerpos, etc.
  3. **Proteínas mixtas**. Presentan cabezas globulares y colas fibrosas para realizar complejas funciones. Son poco abundantes. Ej: la miosina que actúa en la contracción muscular.
* Según la composición distinguimos dos grupos:
  1. **Proteínas simples u holoproteínas**. Solo poseen aas.
  2. **Proteínas conjugadas o heteroproteínas**. Presentan, además de la cadena proteica, un componente no proteico llamado grupo prostético, que puede ser inorgánico u orgánico. Según la naturaleza del mismo se diferencian varios tipos:
     1. Metaloproteínas. Contienen cationes metálicos sin anillo tetrapirrólico. Un ejemplo es la hemocianina que posee Cu y transporta en invertebrados.
     2. Hemoproteínas. Contienen el grupo hemo que se forma de un anillo tetrapirrólico, llamado porfirina, y un catión , así ocurre en la hemoglobina y en la mioglobina. Los citocromos, que intervienen en el transporte de electrones, poseen grupo hemino donde el catión es .
     3. Fosfoproteínas. La parte no proteica es el ácido fosfórico, tal es el caso de la caseína y la vitelina.
     4. Lipoproteínas. El grupo prostético es un lípido. LDL, HDL, VLDL, quilomicrones, etc.
     5. Glucoproteínas. Contienen glúcidos que se unen mediante enlaces covalentes Podemos distinguir el fibrinógeno, las inmunoglobulinas, las gonadotropas y algunos enzimas como la ribonucleasa.
     6. Nucleoproteínas. El grupo prostético es un ácido nucleico. Estos compuestos forman las fibras de cromatina.

7. Diversidad funcional.

Las proteínas participan en todos los procesos que existen en los seres vivos. Las funciones más destacables son:

* Estructural. Proteínas de membrana, colágeno, queratina, etc.,
* Transporte de sustancias. Hemoglobina, lipoproteínas, etc.
* Transferencia electrónica. Citocromos de las cadenas respiratorias y fotosintéticas.
* Transporte de membrana. Forman poros y bombas para regular el intercambio de sustancias a través de las membranas biológicas. Por ejemplo la ATPasa Na+- K+.
* Identidad celular. Es el caso de los receptores de hormonas o las glucoproteínas de membrana.
* Defensa y protección. Anticuerpos.
* Contráctil. Movimiento animal. Actina y miosina.
* Hormonal. Muchas hormonas son proteínas, como la insulina.
* Reservas de aas. Ovoalbúmina del huevo o caseína de la leche.
* Catalítica. Realizada por las enzimas.

Es muy recomendable el cuadro de Pag 67 de libro de Anaya.



**Cuestiones de repaso.**

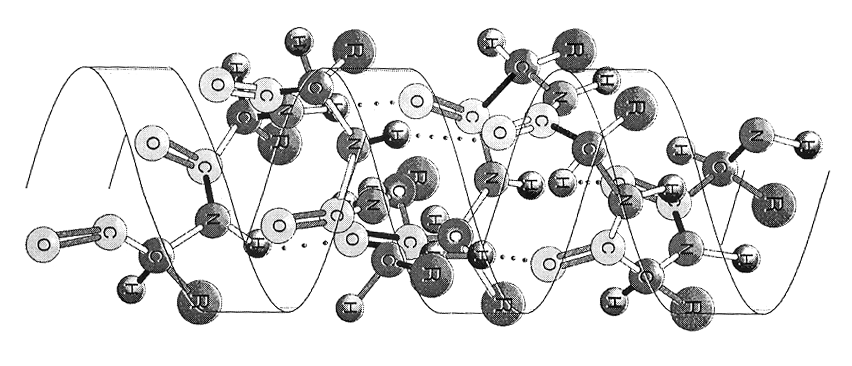
**1.** Define qué son los aminoácidos, escribe su fórmula general y clasifícalos en función de sus radicales. Describe el enlace peptídico como característico de las proteínas.

**2.** ¿Cómo se define la estructura primaria de una proteína? ¿qué tipo de enlace la caracteriza? ¿qué grupos químicos participan en el enlace?

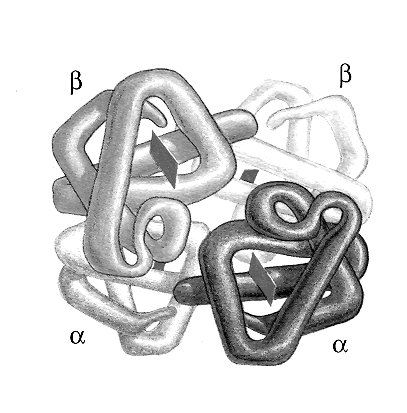
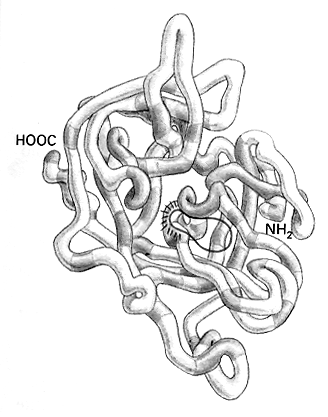
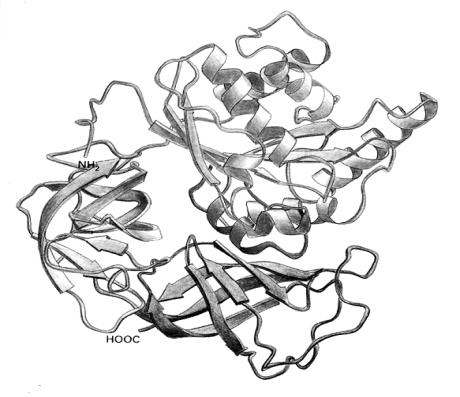
**3.** En relación a la figura adjunta, contesta a las siguientes cuestiones:

a) Identifica la macromolécula que representa, indica cuáles son sus componentes esenciales y describe el enlace que se establece entre ellos citando las características del mismo.

b) Nombra y describe la estructura espacial de la macromolécula representada. Cita alguna otra estructura espacial de mayor complejidad que pueda adoptar la misma macromolécula y descríbela.



**4.** Cuáles son los niveles estructurales de las moléculas representadas en las figuras:



**5.** ¿Qué se entiende por desnaturalización de una proteína? Indicar qué enlaces se conservan y cuáles se ven afectados. ¿Qué factores provocan la desnaturalización?

**6.** Describe el proceso de desnaturalización y renaturalización de macromoléculas.

**7.** Cita cuatro funciones de las proteínas, explica dos de ellas, ilustrando cada explicación con un ejemplo.

**8.** Explica la función estructural, catalítica, transportadora y de reconocimiento celular de las proteínas.

**9.** ¿Cuántos enlaces peptídicos tendrá una cadena polipeptídica lineal formada por la unión de setenta aminoácidos? ¿Cuántas moléculas de agua se desprenderían en el proceso de formación de la misma?

**10.** Consulta las fórmulas de la glicina, alanina y cisteína, y escribe la fórmula del glicilalanilcisteína y la fórmula de la cisteínalanilglicina. ¿Se trata del mismo péptido? ¿Por qué?

**11.** Señala las diferencias que existen entre la α-hélice y la conformación β.

**12.** Analizar por qué el péptido sintético poliglutámico presenta a pH 4 estructura α-hélice y a pH 7 está arroyado al azar.

**13.** ¿Qué ocurre cuándo se fríe un huevo?

**14.** Analizar por qué el pelo aumenta su longitud cuando se moja y adopta su tamaño natural cuando se seca.

**15.** ¿De qué dependen concretamente la actividad biológica y la especificidad de las proteínas?

**16.** ¿Qué diferencias existen entre las proteínas fibrosas y las globulares?

**17.** Cuando compramos una prenda de pura lana nos recomiendan que no la lavemos con agua caliente y que utilicemos detergentes suaves a pH neutro ¿A qué crees qué es debido? Explica el proceso teniendo en cuenta que la lana tiene una composición parecida al pelo.

**18.** En la fabricación del yogur se produce una precipitación de la caseína de la leche, debido a que determinados *Lactobacillus* convierten la lactosa en ácido láctico, produciéndose un descenso en el pH del medio. Explica a qué proceso es debido la precipitación de dicha proteína.

**19.** ¿Qué son proteínas homólogas? ¿Por qué es tan importante su estudio?

**20.** La hemoglobina humana se diferencia de la del gorila en 1 aminoácido, de la del cerdo en 17, y de la del caballo en 26. ¿Qué conclusiones puedes obtener de estos datos?

Anaya Pag 59. 1. Pag 61. 1, 2 y 3. Pag 63. 1, 2 y 3. Pag 65. 1, 2 y 3. Pag 69. 2 y 3. Pag 82. 1 y 2. Pag 83. 1. Pag 84. 1, 2, 3, 4, 7 y 8.